

File 351:Derwent WPI 1963-2005/UD,UM &UP=200504

(c) 2005 Thomson Derwent

**\*File 351: For more current information, include File 331 in your search.**

Enter HELP NEWS 331 for details.

Set	Items	Description
?	S	PN=JP 55055120
	S1	1 PN=JP 55055120
?	T	S1/7

1/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002550370

WPI Acc No: 1980-68395C/ 198039

**Polypeptide cpds. - useful for treatment of schizophrenia**

Patent Assignee: SANDOZ AG (SANO )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 55055120	A	19800422				198039 B

Priority Applications (No Type Date): GB 7840808 A 19781017

Abstract (Basic): JP 55055120 A

The polypeptides are of formulae: (a)

H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>, (b)

H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH<sub>2</sub>, (c)

H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Ala-Gly-NH<sub>2</sub>, (d)

Mpr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Ala-Gly-NH<sub>2</sub>, (e)

H-cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-OH, (f)

H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-OH, (g)

H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>, (h)

H-Gly-Gly-Gly-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub> or (i)

Mpr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>. The polypeptides are medically used for Schizophrenia by nasal spraying process. Further, it is used by oral dosage by prescribing it as a capsulated tablet, a sugar coated tablet, a suspension remedy or a syrup remedy. The granulated tablet may contain a pigment, a perfume agent, a sweetening agent, a binder, a lubricating agent, a dispersing agent and a granulating agent. The adjuvant for the capsulated remedy is chosen from lactose, fine crystalline cellulose, mannitol, calcium phosphate, starch, alginate salt, polyvinyl-pyrrolidone or magnesium stearate. A wetting agent for the liquid suspension remedy or the syrup remedy is chosen from polyoxy-ethylene stearate or polyoxy-ethylene-sorbitan monooleate and its preservative is chosen from alkyl ester of P-hydroxy, benzoic acid.

The typical liquid suspension remedy for Schizophrenia consists of Lys8- vasopressin(50 I.U.), minor amounts of Nipakombin, chlorobutanol anhydrous disodium hydrogen phosphate, anhydrous citric acid, sodium chloride, glycerine, sorbitol and <=1 ml of water.

Derwent Class: B04

International Patent Class (Additional): A61K-037/02

? LOGOFF

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—55120

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 37/02識別記号  
AAM庁内整理番号  
6617—4C

④ 公開 昭和55年(1980)4月22日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 6 頁)

## ⑭ ポリペプチド類の新規用途

⑯ 特 願 昭54—24028

⑰ 出 願 昭54(1979)2月28日

特許法第30条第1項適用 1978年8月31日発行「第2回生物精神病学国際会議抜粋—バルセロナ1978年」に発表

優先権主張 ⑱ 1978年10月17日 ⑲ イギリス (GB) ⑳ 40808/78

㉑ 発 明 者 アライン・オーデュベール

㉒ 発 明 者 ジヤーン・マール・マグレン

フランス国ミルウズ・リュウ・ダグエル (番地の表示なし)

㉓ 出 願 人 サンド・アクチエンゲゼルシャフト

スイス国バーゼル (番地の表示なし)

㉔ 代 理 人 弁理士 青山 葆 外1名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

ポリペプチド類の新規用途

## 2. 特許請求の範囲

1. a) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Arg-Gly-NH<sub>2</sub>b) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Lys-Gly-NH<sub>2</sub>c) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Ala-Gly-NH<sub>2</sub>d) MPr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Ala-Gly-NH<sub>2</sub>e) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Lys-OHf) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Arg-OHg) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Leu-Gly-NH<sub>2</sub>h) H-Gly-Gly-Gly-Cys-Tyr-Phe-Gln-  
Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>i) MPr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Arg-Gly-NH<sub>2</sub>j) H-Gly-Gly-Gly-Cys-Tyr-Ile-Gln-  
Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>k) H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Leu-Gly-NH<sub>2</sub>l) H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-  
Arg-Gly-NH<sub>2</sub>m) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-NH<sub>2</sub>n) H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-  
D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

o) cyclo(Leu-Gly)

p)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-NH}_2}$

q)  $\overline{\text{Mpr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{D-Arg-Gly-NH}_2$

r)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Leu-Ser-Asn-Cys-Pro-}} \text{Arg-Gly-NH}_2$

s) H-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>

t) H-D-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>

u) H-Lys-Pro-Leu-Gly-OH

v)  $\overline{\text{Mpr-Tyr-Phe-Leu-Asn-Cys-Pro-D-}} \text{Arg-Gly-NH}_2$

w)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Lys}$

および

x)  $\overline{\text{H-Cys-Phe-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Lys-Gly-NH}_2$

(3)

b)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Lys-Gly-NH}_2$

c)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Ala-Gly-NH}_2$

d)  $\overline{\text{Mpr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Ala-Gly-NH}_2$

e)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Lys-OH}$

f)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Arg-OH}$

g)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Leu-Gly-NH}_2$

h)  $\overline{\text{H-Gly-Gly-Gly-Cys-Tyr-Phe-Gln-}} \text{Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH}_2$

i)  $\overline{\text{Mpr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Arg-Gly-NH}_2$

(5)

特開 昭55-55120(2)

から選ばれる化合物を活性成分とする精神分裂症  
処置剤。

2. 活性成分が式：

b)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-}} \text{Gly-NH}_2$

で示される特許請求の範囲第1項記載の処置剤。

3. 鼻スプレイの剤形であることを特徴とする特  
許請求の範囲第1項記載の処置剤。

4. 活性成分が合成されたものである特許請求の  
範囲第1項記載の処置剤。

5. 式 a) ~ x) のただ一つの化合物が存在する特  
許請求の範囲第1項記載の処置剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明はポリペプチド類の新規用途に関する。

更に詳細には、本発明は次の化合物のおおの  
の新規用途を提供するものである。

a)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Arg-Gly-NH}_2$

(4)

j)  $\overline{\text{H-Gly-Gly-Gly-Cys-Tyr-Ile-Gln-}} \text{Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH}_2$

k)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Leu-Gly-NH}_2$

l)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{Arg-Gly-NH}_2$

m)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-NH}_2}$

n)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-}} \text{D-Arg-Gly-NH}_2$

o) cyclo(Leu-Gly)

p)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-NH}_2}$

q)  $\overline{\text{Mpr-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-}} \text{Arg-Gly-NH}_2$

r)  $\overline{\text{H-Cys-Tyr-Leu-Ser-Asn-Cys-Pro-}} \text{Arg-Gly-NH}_2$

(6)

s) H-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>

t) H-D-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>

u) H-Lys-Pro-Leu-Gly-OH

v)  $\overbrace{\text{Mpr-Tyr-Phe-Leu-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH}_2}$

w)  $\overbrace{\text{H-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys}}$

および  
x)  $\overbrace{\text{H-Cys-Phe-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH}_2}$

これらの化合物はすべて既知であり、たとえばイー・シュレーダー (E. Schröder) およびケイ・キューブケ (K. Kübke) によつてザ・ペプチズ (The Peptides) II、336頁 (1966年) [アカデミック・プレス (Academic Press)、ニューヨーク] に開示された方法または類似の方法によつて合成してよい。

本発明化合物は合成形がよい。本発明化合物は

(7)

服用量は勿論使用する化合物、投与の仕方および希望の処置によつて変わる。しかしながら、一般に約1~50 I.U.の毎日服用を投与した場合に満足な結果が得られ、約0.15~2.5 I.U.の一日2~6回の分服、または持効性の形で投与するのがよい。

本発明化合物は鼻腔内投与が好ましい。

本発明化合物は、塩基形または酸付加塩形を包含する医薬として許容される塩の形、または錯体の形で投与してよい。このような形は遊離塩基形と同程度の活性を示し、常套の方法で容易に製造される。酸付加塩形の代表的な酸は、ジフルオロ酢酸のような有機酸および塩酸のような鉱酸を包含する。錯体形成に適當な金属は亜鉛を包含する。本発明はまた遊離塩基形または医薬として許容される塩または錯体の形の前記化合物と医薬として許容される担体または希釈剤とからなる医薬組成物を提供するものである。

本発明化合物は、既知の形、たとえば鼻腔スプレーの形、スプレー、錠剤、粉剤、顆粒剤、カプ

(9)

特開 昭55-55120(3)

純粋な形、たとえば他のペプチドが無いのが好ましい。化合物a)~x)の1つを他のペプチドa)~x)の何れもが無くても個々に用いるのが有利である。

本発明者らは、これらの化合物が、標準臨床試験に示されるように精神分裂症の処置に有用であることを見出した。たとえば、慢性精神分裂症の21~65才の男女を処置し、患者は心臓血管、腎臓および肝臓に病変のある、てんかんの、あるいは妊娠しているまたは妊娠の疑いのあるものを包含する。1~4週間のウォツシュアウト期間の後、患者を毎日試験化合物7.5~45 I.U.で、鼻スプレーの形で投与し、処置期間は多くて28日で処置する。応答をBPRSで3、7、14、21および28日に評価し、最終全評価を28日に行なう。耐性を心電図 (ECG)、処置前および処置後の血液および尿の実験室試験、脈拍、血圧、体重および各3日間の尿の比重によつて調べる。

本発明化合物はそれゆえ精神分裂症、特に慢性精神分裂症の処置に有用である。この使用には、

(8)

セル剤、糖衣錠、懸濁剤、シロップ剤またはエリキシル剤の形で経口的に、注射用溶液または懸濁液の形で非経口的に投与してよい。鼻腔スプレーによつて投与するのが好ましい。活性剤の外に、製剤は医薬としての不活性な有機または無機補薬、必要ならば充填剤、顆粒化剤、結合剤、滑沢剤、分散剤、溶融剤および保存剤を含有してよい。そのうえ、医薬製剤は着色料、香料、甘味料など含有してよい。錠剤およびカプセル剤に適當な補薬は、たとえばラクトース、微結晶のセルロース、マニトール、燐酸カルシウム、スターチ、アルギン酸塩、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、高分散珪酸、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクである。錠剤形成はコートしてもよいがコートしないのが好ましい。液体投与形の製造に適した懸濁化剤は特にセルロース誘導体、トラガカントおよびアルギン酸塩である。適當な湿潤剤はたとえばポリオキシエチレンステアレートおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレートである。さらに、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステ

00

ルのような保存剤を用いてもよい。

精神分裂症の処置のための本発明の組成物は、有効成分化合物を単位服用量当り約0.2～1.6 I.U.含有するのが適当である。組成物が既に投与に準備され<sup>た</sup>形である場合には、全体として組成物についての活性成分の濃度は大きい制限内、たとえば0.5～9.0重量%、特に3～5.0重量%に当然変化する。組成物がたとえば希釈を要する液体濃厚物のような、投与前になお後処理を要する場合は、活性成分の濃度は、必要な方法たとえば希釈で後処理した後、組成物が次いで活性成分を前記濃度含有するのが適当である。

次の実施例は本発明を説明する。

患者16人のうち、15人をLys<sup>8</sup>-バゾプレッシンで28日間処置した。一つの症例は、ひどい不眠症のために7日で処置を中止しなければならなかった。薬剤は鼻腔スプレー〔ジアピッド(Diapid<sup>R</sup>)として一つの鼻腔に一日1～6回Lys<sup>8</sup>-バゾプレッシン約7.5～45 I.U.を投与した。すなわち、患者12人には最大毎日服用量は3スプ

011

のうち12人がそれらの前処置に不満足な応答を有し、これらの12症例のうち5症例でLys<sup>8</sup>-バゾプレッシンが良好または非常に良好な治療効果を有したことに注目されねばならない。最後に第Ⅲ表は、患者4人で、観察された改善が病院からの退院を許すのに十分であつたことを示す。

#### 実施例 I

Lys<sup>8</sup>-バゾプレッシン〔化合物b〕での臨床実験：—

臨床実験を前記方法に従つて行つた。16人の被検者、女性10人および男性6人、年令33～63才が実験に参加した。患者14人は痴呆の慢性精神分裂症であり他の2人は妄想および幻覚を持った慢性精神分裂症であつた。基礎的データを次の第1表に示す。

013

レー(約2.5 I.U.)、患者1人は2スプレー(約1.5 I.U.)で最後の患者2人はそれぞれ一日4および6スプレーを受けた。

耐性に関しては調べたパラメータ(心電図、実験室試験、脈拍、血圧、体重、尿の排出量)の何れにも有意な統計的または臨床的变化はなかつた。

次の第Ⅱ表の図は、種々のBPRSパラメーターにおける平均評価を示し、症候を有する患者のみを包含する。両側の符号検定は調査したパラメーター中の変化の統計的意義を示す。パラメーター「興奮」で、痴呆への傾向があることが注目されたが、これは不眠症のための一症例における治療の中止に帰せられてよい。第Ⅱ表の結果はまた作用の迅速な開始期を示す。

次の第Ⅲ表には最終全評価ならびに前薬剤処置との比較を示す。3症例では、結果は非常に良好、5症例では良好、6例では不十分および失敗と評価した。前処置と比較した場合、Lys<sup>8</sup>-バゾプレッシンは8症例で優秀、5症例で同等の効力があり、3症例で効力が少いと評価した。患者16人

012

第 I 表

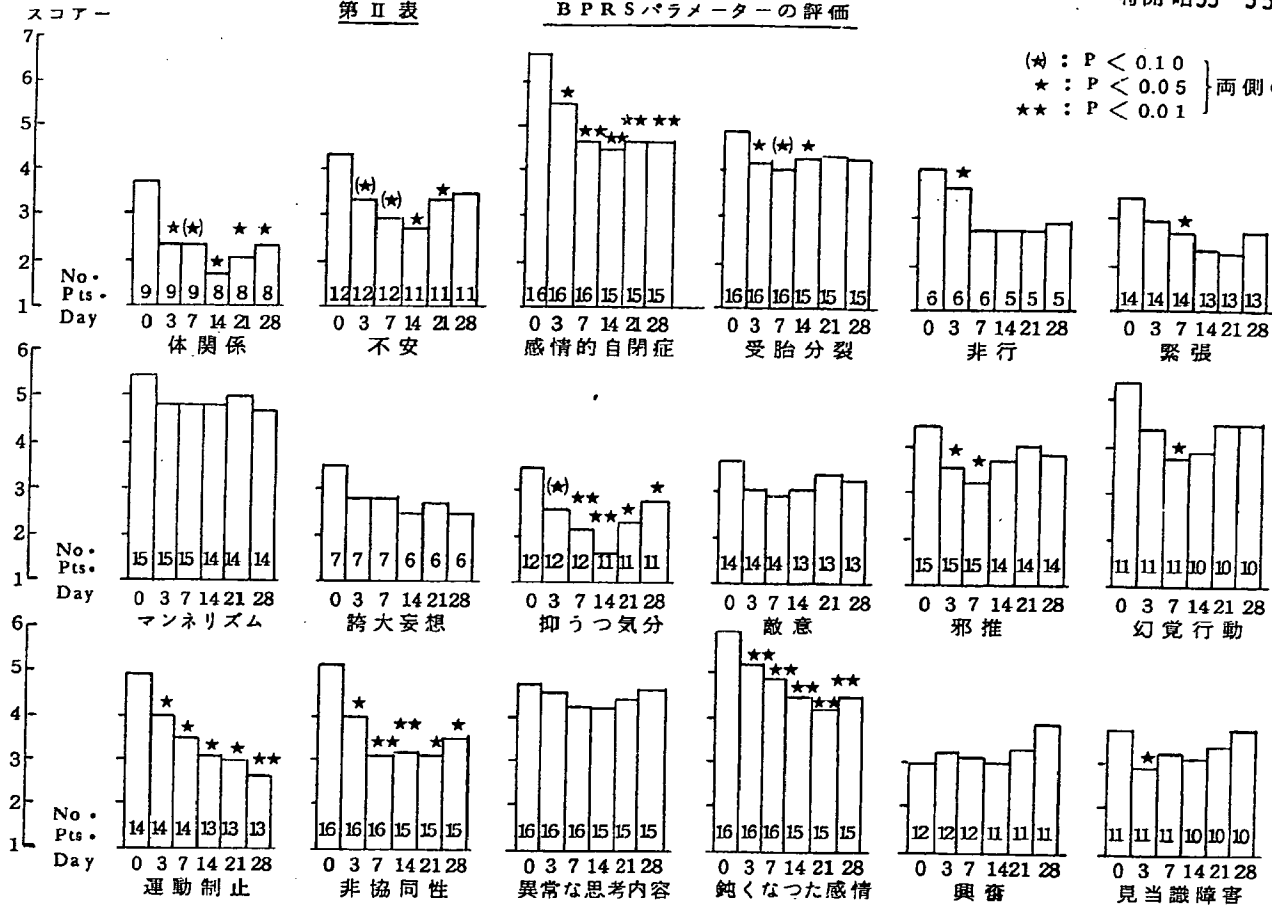
症例 番号	年令	性	診 断	最初の発 作の年令
1	43	女	慢性精神分裂症 + 痴呆	18
2	33	女	"	18
3	61	女	"	21
4	53	女	"	27
5	61	男	慢性精神分裂症 + 妄想または幻覚	30-35
6	53	男	慢性精神分裂症 + 痴呆	15
7	49	男	慢性精神分裂症 + 妄想または幻覚	20
8	41	男	慢性精神分裂症 + 痴呆	16
9	63	男	"	30
10	57	男	"	31
11	61	女	"	23
12	60	女	"	29
13	36	女	"	22
14	47	女	"	46
15	40	女	"	23
16	56	女	"	22

014

第 II 表

BPRS パラメーターの評価

(\*) :  $P < 0.10$   
 \* :  $P < 0.05$   
 \*\* :  $P < 0.01$  } 両側の符合検定



03

第 III 表

最終全評価

症例 番号	以前の処置	以前の処置 の評価	Lys <sup>8</sup> -パゾプレッ シン処置の評価
1	N	(+)	+
2	N	(+)	(+)
3	N	(+)	(+)
4	N	O	(+)
5	N	+	++ (Dis)
6	N	(+)	(+)
7	N	(+)	O
8	N	(+)	(+)
9	N	+	O
10	N	(+)	(+)
11	N	(+)	++ (Dis)
12	N	+	+
13	N	+	++ (Dis)
14	N+AD	(+)	+
15	N	(+)	++ (Dis)
16	N	(+)	+

N = 神経弛緩剤; AD = 抗うつ剤

O = 失敗

(+) = 不十分

+ = 良好

++ = 非常に良好

Dis = 病院から退院

次の実施例 本試験で著しい改善を示した3人の患者の病歴を記載する。

## 実施例 2

## 症例 5

61才のX氏は小学校の教育しか受けていなかった。30~35才で彼は行動の異常性、特に自閉する傾向を示した。その時彼はまたアルコールを濫用した。その後46才の時、明らかに理由もなく友人を殺した。次いで彼は州立病院に15年間拘留された。彼は次いで私立病院に移されたが、引続き法的監視下にあった。

Lys<sup>8</sup>-パゾプレッシン試験前、トランクライザーで処置を中止した後、患者は幻覚および偏執病様妄想および他人に対する激しい行動を有する偏執病様の精神分裂症の病像を示した。患者はまた著しい公共施設収容：無関心、非常に不十分な衛正および自己配感、不活動を示した。Lys<sup>8</sup>-パゾプレッシン処置をはじめてから数日内に、この患者は別人となった：洗顔し、ひげをそることができるようになり、彼は感情は良好で医員、他の患者

および彼の家族との対人関係が良好であると報告された。彼の改善は法的拘留のない退院をすることができたであろう。処置は、試験のプロトコールで必要とする28日で中止した。11日後、患者は幻覚と攻撃的な行動で再発した。以前のランキライザー療法を再導入したがLys<sup>8</sup>-パゾプレッシン療法を後に再び始めた。

#### 実施例3

##### 症例13

36才のY嬢：痴呆の長期の慢性の精神分裂症。障害の背景（無学な下層階級-初老の父）、小学教育だけ。大家族で、一人の妹はてんかん性で二番<sup>目</sup>の妹もまた精神病性であった。この患者は最初分裂性および緊張性の特徴で22才の時に入院した。その後の経過は潜行性の階段的痴呆で典型的であった。試みた種々の処置（インシュリン昏睡、電気ショックなど）は、多数の臨床改善および作業（工場で）およびかくまう仕事場への復帰の一時性の応答を生じた。家族関係は非常に相反する感情で残った。多くの場合、この患者は彼女の親

00

性の退行」の印象がある。

Lys<sup>8</sup>-パゾプレッシンでの処置を中止した後、患者は適当な社会の支持をもって病院から退院した。

#### 実施例4

##### 症例11

61才の婦人Zは緊張性精神分裂症で23才の時にはじめて入院した。その後、退院の試みを繰返して失敗し彼女の一生の殆んどを精神病院で過ごした。彼女はすべての種類の処置（インシュリン昏睡、電気ショック、ランキライザー）を受けたが満足な応答はなかった。

現在のパゾプレッシンの試験の前は、患者は拒絶症的であり、かなりの精神運動制止を示し、ほとんど全く感情的にひっこめていた。臨床的病像および表現は椅子の上のミイラの外観を思い出させた。

Lys<sup>8</sup>-パゾプレッシンを始めて一週間以内に驚くべき改善がなされ、良好な対人関係、人生および作業療法、レジャ活動などへ興味の復帰を示し

00

への依存関係をブレイクすることを試みたが失敗した（攻撃は抑圧された）。最近神経弛緩療法（クロザピン）をかなり良好な結果で導入した。この薬剤は錐体外路の副作用がないので都合よく配慮された。この患者は22才からその人生の半分以上を精神病院で過した。彼女の現在の入院は、ひどい拒絶症および常同性思考で、時々神秘的な妄想（彼女は十字架を持って寝た）で、病院の活動とは関係なしに1年以上前にはじまった。

Lys<sup>8</sup>-パゾプレッシン療法を開始して（2日）、患者は著しい分裂の特徴なしに家族の問題を声に出した。患者彼女自身が可動性を与えてくれることを頼み、彼女は作業療法部門に行き、直ちにそこでよく作業を行つた。この興奮性効果は妄想の再発（彼女が過去の改善で起つたような）なく「良質」のものであった。現在の臨床的病像（病歴を無視しうるならば）は思春期後の少女における家族問題についての人格反応を思いおこさせるものである。このように実在定位は不十分であるが、不健全前の人格に向つて戻る意味において、「陽

00

た。

その改着は処置を停止するまで（28日）続き、めざましい変化を考慮して患者の退院を決定し、彼女はすばらしい状態で家族のもとに帰つた。しかしながら、2ヶ月後、患者は病院に再入院し、再びLys<sup>8</sup>-パゾプレッシンで処置し、同様な結果を得た。退院を今や再び考慮中である。

本発明に用いた代表的な処方方は次のものを含む。

Lys <sup>8</sup> -パゾプレッシン	50 I.U
ニパコムビン(NipaKombin) <sup>*</sup>	0.0006g
クロロブタノール	0.001g
無水磷酸水素2ナトリウム	0.0019g
無水クエン酸	0.00256g
塩化ナトリウム	0.005g
グリセリン	0.025g
ソルビトール(70重量%)	0.025g
水	1 mlまで

<sup>\*</sup> p-ヒドロキシ安息香酸エチルのナトリウム塩。

00